Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]
Review Open Access

Boala inflamatorie intestinala – trecut, prezent, viitor

Otilia Nedelciuc[1], Cătătălina Mihai[1], Mihaela Dranga[1], Cristian Ciobanu[2], Alexandru Barna[2], Cătălina Guțul Dodu[2], Dana Mitrică[1], Cristina Cijevschi Prelipcean[1]
[1]Universitatea de Medicină și Farmacie,, Grigore T. Popa" Iași
[2]Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie – Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe ,,Sf. Spiridon", Iași

Abstract. Inflammatory bowel disease – past, present, future. Inflammatory bowel disease (IBD) is a major public health problem, with a continuously increasing prevalence in developed countries. Although these conditions have always existed and despite the progress made, the etiology and cure of IBD still remain unknown. Recent advances in the diagnosis and treatment of IBD have significantly transformed clinical practice, orienting it towards precision medicine, based on biomarkers, genetic profile and individual patient characteristics. Artificial intelligence marks the beginning of a new era in gastroenterology, providing advanced tools for diagnosis, prognosis and treatment in IBD. The evolution of therapeutic targets in IBD reflects a profound paradigm shift: from symptom control to biological and histological remission, and in the future, to immunological and molecular cure. The future of IBD treatment belongs to personalized medicine, based on biomarkers, artificial intelligence and early interventions aimed at preventing disease progression and fully restoring intestinal homeostasis. Current researches are at a transition point – from a reactive medicine, oriented towards controlling overt inflammation, to a proactive medicine, focused on prediction and prevention. The consolidation of this new conceptual framework could fundamentally redefine the approach to IBD in the coming decades.

Keywords: Inflammatory bowel disease; IBD treatment; personalized medicine

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu prevalență în continuă creștere în țările dezvoltate (1). Etiopatogeneza este multifactorială, implicând interacțiunea dintre susceptibilitatea genetică, disbioza intestinală, factori imunologici și mediu (1). Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice a facilitat dezvoltarea unor metode de diagnostic mai sensibile și a terapiilor țintite, cu impact semnificativ asupra evoluției clinice și a calității vieții pacienților (1).

Istoria BII se scrie în continuare

Istoria bolilor inflamatorii intestinale (BII) dezvăluie povestea unor afecțiuni misterioase, neînțelese pe deplin nici până în zilele noastre. Atât boala Crohn (BC) cât și colita ulcerativă (CU) datează probabil de mai multe secole, primele descrieri fiind reprezentate de cazuri izolate de diaree ne infecțioasă (2).

Chiar Hipocrate a menționat o afecțiune manifestată prin diaree cronică cu sânge, asociată cu ulcerații intestinale (2). Ulterior a fost lansată celebra ipoteza conform căreia toate bolile își au originea la nivelul tractului gastrointestinal (3).

Termenul de "colită ulcerativă" a fost folosit pentru prima data în anul 1859 de către Samuel Wilks (4). În anii 1920 Sir William

Corresponding author. E-mail: cristina.cijevschi@yahoo.com
Received: September 1, 2025; **Accepted: September** 13, 2025**; Published**: September 30, 2025
Citation: Nedelciuc Otilia, Mihai Cătălina, Dranga Mihaela, Ciobanu Cr., Barna Al., Guțul Dodu Cătălina, Mitrică Dana, Cijevschi Prelipcean Cristina: Inflammatory bowel disease – past, present, future. [Jurnalul de chirurgie]. 2025; 21(3): 158- 167, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2025.03.03

Copyright: © 2025: Nedelciuc Otilia et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Halewhite a descris caracteristicile clinice și patologice ale acestei afecțiuni, relația dintre CU și cancerul colorectal (4).

Tratamentul chirurgical în CU era utilizat doar în cazuri izolate. După 1930, intervențiile chirurgicale pentru această afecțiune au devenit treptat standardizate (5,6).

În anii '40, tot mai multe specialități medicale au început să își manifeste interesul pentru CU. Examenul radiologic a început să fie utilizat pentru a evalua gradul afecțiunii și a identifica prezența stenozelor (7).

BC a fost recunoscută ca entitate separată mai târziu, odată cu progresele anatomiei patologice, chirurgiei abdominale și histopatologiei. În 1932, Crohn împreună cu Ginzburg și Oppenheimer au publicat seria de cazuri „*Regional ileitis: a pathologic and clinical entity*" care a consolidat ipoteza conform căreia inflamația poate afecta ileonul terminal și porțiuni ale intestinului subțire distinct de CU (8).

În 1938, Coffey a subliniat caracterul subacut sau cronic al procesului inflamator de tip granulomatos, cu tendință la stenozare și fistulilzare (9).

Primul nume asociat descrierii caracterului discontinuu al leziunilor din BC a fost cel al lui Charles Wells (10). O recunoaștere pe scară mai largă a BC a venit în anul 1956, odată cu intervenția chirurgicală suferită de președintele Eisenhower, care fusese diagnosticat cu BC stenozantă (11).

În anul 1960, Hugh Evelyn Lockhart-Mummery a descris diferențele dintre BC cu afectare colonică și colita ulcerativă și a susținut faptul că cele două entități sunt afecțiuni distincte (12).

Cortizolul a fost descoperit în 1937 de către Nanna Svartz, iar din 1955 a fost demonstrată eficacitatea corticoterapiei la pacienții cu CU (13). O altă etapă importantă a fost descoperirea sulfasalazinei, utilizată inițial în reumatologie pentru tratamentul poliartritei (14). Ulterior s-a observat că la pacienții tratați cu sulfasalazină pentru poliartrită, dar care asociau și CU, manifestările intestinale s-au ameliorat (15).

În anii '60, Bean și colab. au arătat eficiența imunsupresoarelor pentru pacienții cu CU (16,17). În ultimii 70 de ani, cercetările implicațiilor genetice în patologia BII și descoperirea terapiei biologice au deschis o nouă eră (18).

Primele tentative de vizualizare a tractului digestiv datează din secolul XIX, însă progresele majore au avut loc abia în anii 1950–1960, odată cu dezvoltarea fibrei optice flexibile (19). În 1957, Basil Hirschowitz și colaboratorii săi au introdus primul fibroscop flexibil, care utiliza fascicule de fibre optice pentru transmiterea luminii și a imaginii de la vârful instrumentului la un ocular extern. Această inovație a marcat nașterea endoscopiei moderne, permițând vizualizarea directă, sigură și detaliată a mucoasei digestive (19).

Ulterior, miniaturizarea componentelor, introducerea fibrelor optice coerente și apariția videoendoscoapelor digitale au îmbunătățit calitatea imaginii, oferind posibilitatea efectuării biopsiilor, hemostazei și nu în ultimul rând terapiei endoscopice (19).

De asemenea, tomografia computerizată care utilizează imagini pentru a reconstrui un model digital tridimensional al intestinului, permite un tur virtual cu o rezoluție moderată a tractului gastrointestinal (20). De la sfârșitul anilor '90, a fost utilizată o extrapolare a acestei tehnici, folosind rezonanța magnetică - bazată endoscopie virtuală, pentru a identifica caracteristici ale BC (21). Ulterior, examenul prin rezonanță magnetică nucleară a fost utilizat pentru localizarea fistulelor la pacienții cu BII (21).

În prezent, tehnicile de ecografie intestinală cu substanța de contrast pot oferi informații exacte despre afectarea transmurală și complicațiile extra intestinale, fără expunere la radiații ionizante (22).

Deși colonoscopia și imagistica prin rezonanță magnetică enterală sunt metodele standard pentru evaluarea colonului și a ileonului terminal, explorarea intestinului subțire a reprezentat mult timp o provocare diagnostică.

O etapă revoluționară a fost marcată în anul 2000, odată cu introducerea pe piață a primei capsule endoscopice, dezvoltată de G. Iddan și colaboratorii săi. Aceasta permite vizualizarea integrală a intestinului

subțire, regiune dificil de explorat prin endoscopie convențională (23). Odată cu apariția enteroscopiei asistate, leziunile de la nivelul intestinului subțire au putut fi vizualizate direct și biopsiate (24).

Tehnicile moderne, precum cromendoscopia virtuală (NBI, FICE, i-scan) sau endomicroscopia confocală, permit detectarea precoce a displaziei și evaluarea microscopică in vivo a arhitecturii mucoasei (25). Aceste progrese au consolidat endoscopia ca standard de aur în diagnosticul și monitorizarea BII, facilitând aplicarea conceptului de „*mucosal healing*" (vindecare mucosală) – obiectiv terapeutic esențial în paradigma „*treat-to-target*" (25).

Progresele în domeniul imunologiei, geneticii și biologiei moleculare au fost revoluționat etiopatogenia BC. Dezvoltarea studiilor GWAS (*genome wide association study*) în anii 2000, a determinat identificarea a mai mult de 50 de polimorfisme genetice asociate BC (54). Aceste tipuri de cercetări reprezintă sursa noilor perspective asupra mecanismelor genetice atât pentru CU cât și pentru BC, contribuind la determinarea susceptibilității genetice și furnizarea de noi ținte terapeutice (26,27).

Secvențierea de nouă generație (NGS) a permis caracterizarea microbiotei intestinale și identificarea dezechilibrelor microbiene implicate în patogeneza BII. Studiile genetice asupra genelor NOD2**,** ATG16L1 și IL23R contribuie la stratificarea riscului și la identificarea pacienților candidați pentru terapii specifice (28).

Cu toate că aceste afecțiuni au existat dintotdeauna și în ciuda progreselor înregistrate, etiologia și vindecarea BII rămân încă necunoscute.

Progrese terapeutice

Apariția terapiei biologice a revoluționat managementul terapeutic al BII, deși efectele pe termen lung al acestor agenți nu sunt încă pe deplin cunoscute (29,30). Infliximabul a fost primul agent biologic aprobat de către Agenția Europeană pentru tratamentul de BC, iar câtiva ani mai târziu și pentru tratamenul CU (31). Ulterior au apărut pe piața Adalimumabul, Golimumabul și Certolizumabul pegol (32,33).

Progresele în biotehnologie și imunologie au condus la dezvoltarea unor terapii inovatoare pentru BII, în special pentru pacienții refractari la terapiile convenționale sau la inhibitorii de TNF-α (34). Moleculele anti-integrină (natalizumab și vedolizumab) și anti-interleukină (ustekinumab) au extins opțiunile terapeutice, oferind alternative eficiente în cazurile cu pierderea răspunsului la anti-TNF (34).

O realizare importantă în managementul BII a fost reprezentată biosimilare (35). Apariția terapiilor biologice a revoluționat managementul acestor patologii, însă costurile ridicate au limitat accesul pacienților la tratament. În acest context, biosimilarele au fost un pas esențial pentru creșterea accesibilității și sustenabilității sistemelor de sănătate, fără a compromite eficacitatea sau siguranța tratamentului. Biosimilarele sunt disponibile pentru adalimumab, infliximab și ustekinumab (35).

După anul 2020, scopul cercetărilor a fost orientat către molecule cu administrare orală care acționează asupra căilor intracelulare de semnalizare, precum inhibitorii de JAK (tofacitinib, upadacitinib) și modulatorii receptorului S1P (ozanimod) (36,37).

Noile molecule biologice și terapiile țintite de tip „small molecule" extind considerabil arsenalul terapeutic în BII. Etrolizumab, mirikizumab, risankizumab și ozanimod – oferă alternative terapeutice bazate pe mecanisme de acțiune distincte, cu potențial de eficiență crescută și siguranță îmbunătățită (38).

Aceste noi opțiuni terapeutice reprezintă pași importanți pentru individualizarea tratamentului, permițând alegerea terapiei în funcție de profilul pacientului, răspunsul imunologic și mecanismul dominant al inflamației. Pe măsură ce datele din practica clinică de zi cu zi (*real-world data*) se acumulează, aceste medicamente vor contribui la optimizarea strategiei „*treat-to-target*" și la creșterea calității vieții pacienților cu BII (39).

Actualele ghiduri clinice recomandă o abordare bazată pe obiective terapeutice clar definite: remisiune clinică, endoscopică și

histologică. Integrarea biomarkerilor, scorurilor clinice (Mayo, CDAI) și instrumentelor imagistice permite ajustarea individualizată a tratamentului și prevenirea progresiei fibrozei intestinale (39).

Noi direcții de cercetare explorează modularea microbiotei intestinale prin transplant fecal, probiotice de generație nouă și terapie dietetică specifică (ex. dieta exclusiv enterală în BC) (40). În paralel, studiile privind celulele stem mezenchimale și utilizarea inteligenței artificiale în analiza imaginilor endoscopice conturează perspective inovatoare pentru viitorul managementului BII (41, 42).

În concluzie, progresele recente în diagnosticul și tratamentul BII au transformat semnificativ practica clinică, orientând-o către o medicină de precizie, bazată pe biomarkeri, profil genetic și particularități individuale ale pacientului. Diagnosticul precoce, monitorizarea dinamică și accesul la terapii biologice și țintite au dus la o creștere semnificativă a ratei de remisiune și la reducerea necesității intervențiilor chirurgicale.

Viitorul aparține integrării multidisciplinare între gastroenterologie, imunologie, genetică și bioinformatică, cu scopul optimizării rezultatelor terapeutice și al îmbunătățirii prognosticului pe termen lung.

Evoluția țintelor terapeutice în BII

De-a lungul ultimelor decenii, obiectivele terapeutice în BII au suferit o transformare profundă, trecând de la controlul simptomelor la remisiunea biologică și histologică, într-o abordare modernă orientată către „tratamentul țintit" (*treat-to-target*) (39). Această evoluție reflectă progresul în înțelegerea mecanismelor patogenice, în dezvoltarea terapiilor biologice și în utilizarea biomarkerilor și a tehnologiilor imagistice avansate pentru monitorizarea bolii (39).

Până la începutul anilor 2000, managementul BII s-a concentrat în principal pe ameliorarea simptomelor clinice – durere abdominală, diaree, sângerări rectale – și pe reducerea puseelor de activitate prin tratamente convenționale (aminosalicilați, corticosteroizi, imunomodulatoare) (29).

Această abordare, deși eficientă pe termen scurt, nu reușea să prevină progresia leziunilor intestinale, complicațiile fibroase sau necesitatea intervențiilor chirurgicale. De asemenea, studiile au demonstrat faptul că doar remisiunea clinică nu este suficientă pentru modificarea istoriei naturale a bolii (29).

Introducerea terapiilor biologice anti-TNF a permis nu doar controlul simptomelor, ci și vindecarea mucoasei intestinale (*mucosal healing*), observată endoscopic (29).

În jurul anului 2010, studiile SONIC și EXTEND au evidențiat faptul că remisiunea endoscopică se corelează cu rate mai mici de spitalizare, recădere și chirurgie (43,44). Astfel, vindecarea mucosală a devenit un obiectiv terapeutic major, marcând tranziția de la tratamentul empiric la tratamentul bazat pe ținte obiective.

În 2015, International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD) a publicat inițiativa STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD), stabilind o nouă paradigmă terapeutică. Aceasta recomandă un tratament ghidat de obiective definite și măsurabile, cu monitorizare regulată a răspunsului clinic, biologic și endoscopic.

Conform STRIDE I și STRIDE II (actualizată în 2021), principalele ținte terapeutice sunt: remisiunea clinică (absența simptomelor gastrointestinale semnificative), normalizarea biomarkerilor inflamatori (calprotectină fecală <150 µg/g, CRP normal), vindecarea mucosală confirmată endoscopic, vindecarea transmurală (în BC) – evaluată prin entero-RM sau ecografie și remisiunea histologică – ca țintă complementară, în special în CU (45,46). Abordarea „*treat-to-target*" implică ajustarea precoce a terapiei în funcție de răspunsul obiectiv, pentru a preveni progresia bolii („*tight control*") (45,46).

În prezent, conceptul de „remisiune profundă" (*deep remission*) integrează remisiunea clinică, endoscopică, histologică și biologică, fiind considerată asociată cu cel mai bun prognostic pe termen lung (47). Totodată, cercetările recente se orientează către ținte

imunologice și moleculare, prin identificarea profilurilor genetice, transcriptomice și microbiomice individuale care pot prezice răspunsul la tratament. Această evoluție marchează tranziția către medicina de precizie în BII, unde alegerea terapiei (anti-TNF, anti-integrină, anti-IL23, inhibitori de JAK, modulatoare S1P) este ghidată de biomarkeri predictivi de răspuns și de fenotipul molecular al pacientului (47).

Pe lângă obiectivele clinice și endoscopice, cercetările actuale abordează noi direcții de monitorizare și intervenție terapeutică: vindecarea transmurală completă, evaluată imagistic (RMN, ecografie cu substanță de contrast), restabilirea integrității microbiotei intestinale – ca marker indirect al homeostaziei imune, reducerea inflamației sistemice și a comorbidităților asociate (osteopenie, depresie, sindrom metabolic), parametri de calitate a vieții și capacitatea funcțională ca și indicatori secundari importanți (45,46,47).

Pe termen lung, integrarea inteligenței artificiale și a modelelor predictive va permite monitorizarea digitală dinamică a răspunsului terapeutic și identificarea timpurie a pierderii răspunsului (42).

În concluzie, evoluția țintelor terapeutice în BII reflectă o schimbare profundă de paradigmă: de la controlul simptomelor la remisiunea biologică și histologică, iar în perspectivă, la vindecarea imunologică și moleculară. Strategia „*treat-to-target*" a îmbunătățit semnificativ prognosticul pacienților, reducând necesitatea intervențiilor chirurgicale și crescând rata de remisiune susținută (45,46). Viitorul tratamentului în BII aparține medicinii personalizate, bazate pe biomarkeri, inteligență artificială și intervenții timpurii orientate spre prevenirea progresiei bolii și restabilirea completă a homeostaziei intestinale.

BII și inteligența artificială

BII sunt afecțiuni complexe, caracterizate prin interacțiuni dinamice între factori genetici, imunologici, microbiom și mediu (1). Complexitatea acestor procese, împreună cu volumul tot mai mare de date clinice, imagistice, endoscopice și moleculare, face ca abordarea tradițională a diagnosticului și managementului să fie tot mai dificilă. În acest context, inteligența artificială (IA) și învățarea automată (*machine learning* – ML) au început să joace un rol esențial în optimizarea diagnosticului, predicția evoluției bolii și personalizarea tratamentului (42). IA nu mai este doar un concept teoretic, ci o realitate clinică emergentă, cu potențial de a transforma fundamental modul în care sunt evaluate și tratate BII (42).

Una dintre cele mai dezvoltate aplicații ale IA în gastroenterologie este analiza imaginilor endoscopice (48). Modelele bazate pe rețele neuronale convoluționale (CNN) pot detecta leziuni inflamatorii subtile, ulcerații sau eroziuni care pot scăpa evaluării vizuale umane. Sisteme de tip *computer-aided diagnosis* (CAD) au fost deja testate în detecția automată a activității inflamatorii atât în BC cât și în CU, estimarea scorurilor endoscopice (Mayo, SES-CD) cu acuratețe comparabilă sau superioară evaluatorilor umani, interpretarea capsulei endoscopice, reducând timpul de analiză a imaginilor și crescând precizia diagnosticului leziunilor de intestin subțire (48). Aceste instrumente oferă o evaluare obiectivă, reproductibilă și standardizată a activității bolii (48).

Integrarea IA în imagistica prin rezonanță magnetică enterală și ecografia intestinală permite cuantificarea automată a inflamației și a modificărilor structurale (edem, fistule, îngustări). Aceste instrumente pot calcula scoruri de activitate imagistică (MaRIA, Clermont) fără variabilitate inter-observator, oferind o monitorizare mai precisă și rapidă (49).

IA are un rol important în predicția evoluției bolii și a răspunsului la tratament. Cu ajutorul IA care are capacitatea unică de a analiza volume mari de date longitudinale, pot fi identificate tipare de evoluție a bolii invizibile pentru clinician (48).

IA marchează începutul unei noi ere în gastroenterologie, oferind instrumente avansate pentru diagnostic, prognostic și tratament în BII. Prin integrarea datelor complexe și generarea de modele predictive, IA poate transforma BII din boli active, tratate post-factum, în afecțiuni bine gestionate, predictiv și personalizat (42,48).

Provocarea viitoare va fi nu doar dezvoltarea tehnologică, ci și integrarea responsabilă și etică a IA în practica medicală curentă, pentru a amplifica, dar nu a înlocui raționamentul clinic uman.

Noi perspective - predicția și prevenția BII

Deși ultimele decenii au adus progrese notabile în diagnosticul și terapia BII, remisiunea nu este încă obținută pentru toți pacienții, evidențiind existența unei nevoi nesatisfăcute și a unei lacune persistente în arsenalul terapeutic actual (50).

BII reprezintă astăzi o problemă globală de sănătate, afectând tot mai frecvent populații din regiuni cu resurse limitate, unde accesul la îngrijire specializată este redus. În momentul apariției simptomelor clinice, procesele inflamatorii sunt, de regulă, ireversibile, iar o terapie curativă nu este disponibilă (1,47,48). Totuși, existența unei posibile ferestre de oportunitate în stadiile preclinice sugerează că intervențiile timpurii ar putea preveni sau încetini progresia bolii, subliniind importanța cercetării mecanismelor etiopatogenice și a adoptării unei paradigme bazate pe predicție și prevenție (47,48,50).

Există dovezi tot mai convingătoare care susțin că debutul clinic al BII este precedat de o fază preclinică, fenomen observat și în cazul altor afecțiuni mediate imun (47,50). Prin analiza datelor provenite din cohorte aflate în stadiul preclinic, studiile din literatură au identificat biomarkeri care pot anticipa diagnosticul de BII cu până la un deceniu (51). Evaluarea acestor markeri are scopul de a elucida mecanismele patogenetice implicate în dezvoltarea BII. Aceste cercetări ar putea permite elaborarea de modele predictive ale riscului individual și identificarea unor noi ținte terapeutice, cu potențial de aplicare în studiile de prevenție (50,51).

Lopes el al a realizat un studiu în care au fost sintetizate perspectivele recente privind faza preclinică a BII și au fost formulate ipoteze referitoare la posibilele strategii de prevenție aplicabile în viitor (50). Aceasta cercetare a evaluat cohorte longitudinale, ce au inclus probe biologice recoltate înaintea diagnosticului de BII, și au permis identificarea unor biomarkeri serologici, metabolici și microbieni care pot preceda debutul simptomelor clinice cu până la zece ani. Rezultatele confirmă ipoteza conform căreia procesul inflamator intestinal se dezvoltă treptat, ca urmare a interacțiunilor complexe dintre susceptibilitatea genetică, dezechilibrele imune și factorii de mediu. Integrarea acestor biomarkeri în modele multi-omice de predicție a riscului oferă perspective promițătoare pentru detectarea precoce a indivizilor susceptibili și pentru personalizarea intervențiilor preventive (50).

Cu toate acestea, transpunerea acestor progrese în practică ridică provocări metodologice și etice considerabile. Identificarea și monitorizarea persoanelor asimptomatice cu risc crescut implică dificultăți legate de definirea pragului de risc acceptabil, durata monitorizării și potențialele consecințe psihosociale ale etichetării ca „*prediasease cohorts*". În plus, designul studiilor de intervenție preventivă – așa-numitele *interception trials* – necesită selecția atentă a participanților, validarea biomarkerilor ca indicatori de răspuns și demonstrarea unui raport favorabil risc-beneficiu (50).

În ceea ce privește strategiile de prevenție, există mai multe direcții posibile: intervenții asupra factorilor de mediu modificabili (dieta, expunerea la antibiotice, statusul microbiomului), terapii imunomodulatoare preventive administrate persoanelor cu risc ridicat, precum și abordări de tip „screening molecular" integrate în medicina personalizată. Implementarea acestor strategii va necesita o colaborare interdisciplinară extinsă, implicând gastroenterologi, imunologi, biologi moleculari, epidemiologi și specialiști în bioetică (52,53).

Pe termen lung, înțelegerea mecanismelor care preced instalarea BII ar putea permite nu doar diagnosticarea și intervenția precoce, ci și prevenirea propriu-zisă a bolii.

În concluzie, cercetările actuale se află într-un punct de tranziție – de la o medicină reactivă, orientată spre controlul inflamației manifeste, către o medicină proactivă, axată pe predicție și prevenție. Consolidarea acestui nou cadru conceptual ar putea redefini fundamental abordarea BII în deceniile următoare.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Bibliografie

1. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017 Feb;152(2):313-321.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020. Epub 2016 Oct 25. Erratum in: Gastroenterology. 2017 Jun;152(8):2084. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.018. PMID: 27793607.
2. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014 May;8(5):341-8. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.009. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094598.
3. Byndloss MX, Bäumler AJ. The germ-organ theory of non-communicable diseases. Nat Rev Microbiol. 2018 Feb;16(2):103-110. doi: 10.1038/nrmicro.2017.158. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29307890.
4. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. World J Gastroenterol. 2001 Apr;7(2):175-84. doi: 10.3748/wjg.v7.i2.175. PMID: 11819757; PMCID: PMC4723519.
5. Yeomans FC. Appendicostomy in chronic ulcerative colitis. *N Y State J Med* 1946;46:2269–71.
6. Dennis C, Eddy FD. Evaluation of vagotomy in chronic, non-specific ulcerative colitis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947;65:306.
7. Jobb E, Finkelstein A. Interesting X-ray findings in a case of acute fulminating ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1947;8:213–20.
8. Janowitz HD. Burrill B. Crohn (1884-1983). Life and work. Freiburg, Germany, Falk Foundation e.V., 2003.
9. Coffey RJ. Pathologic manifestations of regional enteritis. *Mayo Clin Proc* 1938;13:541.
10. Wells C. Ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1952;11:105–20.
11. Hughes CW, Baugh JH, Mologne LA, Heaton LD. A review of the late General Eisenhower's operations: epilog to a footnote to history. *Ann Surg* 1971;173:793–9.
12. Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:87–105.
13. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.
14. Svartz N. The treatment of 124 cases of ulcerative colitis with salazopyrine and attempts of desensibilization in cases of hypersensitiveness to sulfa. *Acta Med Scand* 1948;131:465–72.
15. Kirsner JB. Historical origins of medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1998;352:1303–5.
16. Bean RH. The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust* 1962;49:592–3.
17. Bean RH. Treatment of ulcerative colitis with antimetabolites. *Br Med J* 1966;1:1081–4.
18. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(11):1970. https://doi.org/10.3390/jcm8111970
19. Campbell IS, Howell JD, Evans HH. Visceral Vistas: Basil Hirschowitz and the Birth of Fiberoptic Endoscopy. Ann Intern Med. 2016 Aug 2;165(3):214-8. doi: 10.7326/M16-0025. PMID: 27479222.
20. Rubin GD, Beaulieu CF, Argiro V, Ringl H, Norbash AM, Feller JF, et al. Perspective volume rendering of CT and MR images: applications for endoscopic imaging. *Radiology* 1996;199:321–30.

21. Schreyer AG, Herfarth H, Kikinis R, Seitz J, Scholmerich J, Geissler A, et al. 3D modeling and virtual endoscopy of the small bowel based on magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease. *Invest Radiol* 2002;37: 528–33.
22. Serafin Z, Białecki M, Białecka A, Sconfienza LM, Kłopocka M. Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 2016 Mar;10(3):354-62. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv196. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26507861; PMCID: PMC4957465.
23. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. Nature. 2000 May 25;405(6785):417. doi: 10.1038/35013140. PMID: 10839527.
24. Nehme F, Goyal H, Perisetti A, Tharian B, Sharma N, Tham TC, Chhabra R. The Evolution of Device-Assisted Enteroscopy: From Sonde Enteroscopy to Motorized Spiral Enteroscopy. Front Med (Lausanne). 2021 Dec 23;8:792668. doi: 10.3389/fmed.2021.792668. PMID: 35004760; PMCID: PMC8733321.
25. Buchner AM, Farraye FA, Iacucci M. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Scoring Systems in Inflammatory Bowel Disease: Commentary. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Nov;22(11):2188-2196. doi: 10.1016/j.cgh.2024.06.048. Epub 2024 Sep 20. PMID: 39297813.
26. Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, Stevens C, Sharma Y, Zhang CK, et al. Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2011;43:1066–73.
27. Dubinsky MC, Mei L, Friedman M, Dhere T, Haritunians T, Hakonarson H, et al. Genome wide association (GWA) predictors of anti-TNFalpha therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16: 1357–66.
28. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. World J Gastroenterol. 2012 Feb 7;18(5):412-24. doi: 10.3748/wjg.v18.i5.412. PMID: 22346247; PMCID: PMC3270503.
29. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19–31.
30. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a networkmeta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD008794.
31. Rencz F., Péntek M., Bortlik M. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 2015; 21(6): 1728-1737.
32. Armuzzi A, Felice C. Natalizumab in Crohn's disease: past and future areas of applicability. *Ann Gastroenterol* 2013;26(3):189-190.
33. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
34. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. Clin Immunol. 2019 Sep;206:9-14. doi: 10.1016/j.clim.2018.03.004. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29545207.
35. Balogh F, Angyal D, Varga A, Gonczi L, Lontai L, Ilias A, Lakatos PL. Efficacy and safety of biosimilars in gastroenterology: a focus on inflammatory bowel disease management. Expert Opin Biol Ther. 2025 Sep;25(9):967-978. doi:

10.1080/14712598.2025.2557626. Epub 2025 Sep 11. PMID: 40908737.

36. Sandborn WJ, D'Haens GR, Sands BE, Panaccione R, Ng SC, Lawendy N, Kulisek N, Modesto I, Guo X, Mundayat R, Su C, Vranic I, Panés J. Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis: An Integrated Summary of up to 7.8 Years of Safety Data from the Global Clinical Programme. J Crohns Colitis. 2023 Apr 3;17(3):338-351. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac141. Erratum in: J Crohns Colitis. 2023 Apr 3;17(3):462. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac180. PMID: 36124702; PMCID: PMC10069618.
37. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S; True North Study Group. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2021 Sep 30;385(14):1280-1291. doi: 10.1056/NEJMoa2033617. PMID: 34587385.
38. Yamamoto-Furusho JK, Parra-Holguín NN. Emerging therapeutic options in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2021 Dec 28;27(48):8242-8261. doi: 10.3748/wjg.v27.i48.8242. PMID: 35068868; PMCID: PMC8717021.
39. Lutz M, Horst S, Caldera F. Applying Biomarkers in Treat-to-target Approach for IBD. Curr Gastroenterol Rep. 2025 Jun 20;27(1):41. doi: 10.1007/s11894-025-00991-7. PMID: 40540152; PMCID: PMC12181204.
40. Bethlehem L, Estevinho MM, Grinspan A, Magro F, Faith JJ, Colombel JF. Microbiota therapeutics for inflammatory bowel disease: the way forward. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 May;9(5):476-486. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00441-7. PMID: 38604201.
41. Yang JZ, He LY, Lu XZ. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells in intestinal diseases: from mechanisms to clinical translation. Stem Cell Res Ther. 2025 Jul 21;16(1):393. doi: 10.1186/s13287-025-04523-y. PMID: 40691643; PMCID: PMC12281865.
42. Chen G, Shen J. Artificial Intelligence Enhances Studies on Inflammatory Bowel Disease. Front Bioeng Biotechnol. 2021 Jul 8;9:635764. doi: 10.3389/fbioe.2021.635764. PMID: 34307315; PMCID: PMC8297505.
43. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492. PMID: 20393175.
44. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, Reinisch W; EXTEND Investigators; Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D'Haens G. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. Gastroenterology. 2012 May;142(5):1102-1111.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.035. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22326435.
45. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Gearry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for

Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. 2015 Sep;110(9):1324-38. doi: 10.1038/ajg.2015.233. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26303131.

46. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33359090.
47. Centanni L, Cicerone C, Fanizzi F, D'Amico F, Furfaro F, Zilli A, Parigi TL, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Allocca M. Advancing Therapeutic Targets in IBD: Emerging Goals and Precision Medicine Approaches. Pharmaceuticals (Basel). 2025 Jan 10;18(1):78. doi: 10.3390/ph18010078. PMID: 39861141; PMCID: PMC11768140.
48. Ahmad HA, East JE, Panaccione R, Travis S, Canavan JB, Usiskin K, Byrne MF. Artificial Intelligence in Inflammatory Bowel Disease Endoscopy: Implications for Clinical Trials. J Crohns Colitis. 2023 Aug 21;17(8):1342-1353. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad029. PMID: 36812142; PMCID: PMC10441563.
49. Brem O, Elisha D, Konen E, Amitai M, Klang E. Deep learning in magnetic resonance enterography for Crohn's disease assessment: a systematic review. Abdom Radiol (NY). 2024 Sep;49(9):3183-3189. doi: 10.1007/s00261-024-04326-4. Epub 2024 May 1. PMID: 38693270; PMCID: PMC11335790.
50. Lopes EW, Turpin W, Croitoru K, Colombel JF, Torres J. Prediction and Prevention of Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Feb;23(3):396-405.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2024.05.047. Epub 2024 Jul 10. PMID: 38996831.
51. Rudbaek JJ, Agrawal M, Torres J, et al. Deciphering the different phases of preclinical inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2024;21:86–100.
52. Khalili H, Håkansson N, Chan S, et al. Adherence to a Medi- terranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn’s disease: results from two large prospective cohort studies. Gut 2020;69:1637–1644.
53. Lopes EW, Chan SSM, Song M, et al; EPIC-IBD investigators. Lifestyle factors for the prevention of inflammatory bowel dis- ease. Gut 2023;72:1093–1100.